

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
THERMODINE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 17 Avril 1894

PAR

Paul BONNEVILLE,

Né à Mazamet (Tarn), le 15 Janvier 1868.

Examineurs : { MM. SCHMITT, *Président.*
GARNIER, professeur.
GUÉRIN, agrégé.
SIMON, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1894

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
THERMODYNAMIQUE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement le Mardi 17 Avril 1894

PAR
Paul BONNEVILLE,
Né à Mazamet (Tarn), le 15 Janvier 1868.

Examineurs : { MM. SCHMITT, *Président.*
GARNIER, *professeur.*
GUÉRIN, *agrégé.*
SIMON, *agrégé.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1894

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. HEYDENREICH, I O.

Doyens honoraires : MM. STOLTZ C *, I O, TOURDES O *, I O.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C *, I O, TOURDES O *, I O, COZE *, I O

V. PARISOT *, I O, HERRGOTT *, I O, HECHT *, I O, BEAUNIS *, I O.

Clinique médicale.....	M. BERNHEIM, *, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, I O, professeur.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER, I O, professeur.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. HEYDENREICH, I O, professeur.
Pathologie externe.....	M. WEISS, I O, professeur.
Chimie médicale et Toxicologie.....	M. GARNIER, I O, professeur.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I O, professeur.
Clinique obstétricale et Accouchements...	M. A. HERRGOTT, I O, professeur.
Médecine légale.....	M. E. DEMANGE, I O, professeur.
Hygiène.....	M. MACÉ, A O, professeur.
Thérapeutique et Matière médicale.....	M. SCHMITT A O, professeur.
Anatomie pathologique.....	M. BARABAN, I O, professeur.
Anatomie descriptive.....	M. NICOLAS, A O, professeur.
Histoire naturelle médicale.....	M. VUILLEMIN, chargé du cours.
Histologie.....	M. PRENANT, agrégé, chargé du cours.
Pathologie générale et Pathologie interne.	M. SIMON, A O, agrégé, chargé du cours.
Physiologie.....	M. RENÉ, A O, agrégé, chargé du cours.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies mentales.....	M. LANGLOIS *, A O, chargé du cours.
Clinique des maladies des yeux.....	M. ROHMER, A O, agrégé libre, ch. du c.
Clinique des maladies des vieillards.....	M. P. PARISOT, A O, agr., ch. du cours.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. VAUTRIN A O, agrégé, ch. du cours.
Clinique des maladies des enfants.....	M. HAUSHALTER, agrégé, chargé du cours.
Accouchements	M. REMY, A O, agrégé, chargé du cours.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GUÉRIN, A O.	MM. SIMON, A O.	MM. HAUSHALTER.
RENÉ, A O.	REMY, A O.	FÉVRIER.
VAUTRIN, A O.	P. PARISOT, A O.	PRENANT.

AGRÉGÉS LIBRES : M. SCHLAGDENHAUFFEN, *, I O, ROHMER, A O.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS *, A O, Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

THERMODINE

INTRODUCTION

Le Professeur Von Mering, dans un récent et très remarquable article des « Therapeutische Monatshefte (1) », après avoir énuméré la plupart des antithermiques connus et expérimentés cliniquement jusqu'à ce jour, concluait en donnant la préférence à un nouveau dérivé de la série aromatique, avec lequel il avait obtenu des résultats lui permettant d'estimer supérieur à la Phénacétine, le nouvel antithermique dû à son invention : la Thermodine.

Or, la Phénacétine est encore parmi les derniers antipyrétiques connus, celui qui donne les meilleurs résultats, tout en présentant le moins de danger : Dès lors, l'affirmation de Mering demandait à être vérifiée. On pouvait craindre, en effet, en voyant un inventeur estimer sa découverte supérieure à toutes les autres, qu'il ne se fût laissé

(1) Ther. Monatsch. Décembre, 1893.

aller, le plus sincèrement du monde, à une trop facile indulgence à l'égard du médicament dû à ses laborieuses recherches.

M. le Professeur Schmitt nous a donné l'idée d'entreprendre cette vérification, et après avoir mis son laboratoire à notre disposition, il a bien voulu continuer à nous aider dans la coordination des diverses parties de ce travail ; M. le Professeur Bernheim a eu l'extrême obligeance de nous indiquer lui-même les malades de son service sur lesquels nous aurions à suivre les effets du nouvel antithermique, et M. le Professeur agrégé Guérin a bien voulu nous permettre de vérifier avec lui et d'après ses indications, la partie chimique de nos recherches. Comment acquitter envers des maîtres si obligeants, la dette de reconnaissance que nous avons contractée vis-à-vis de chacun d'eux à cet égard ? Ce sera d'abord en les remerciant publiquement de leurs précieux conseils pour la confection d'un ouvrage qui ne doit qu'à eux ce qu'il peut avoir de bon ; ce sera plus encore peut-être, en nous efforçant dans la suite de conserver toujours intacts les préceptes que nous avons appris à leur école, et que nous allons avoir à mettre en pratique.

Que M. le Professeur Schmitt nous permette toutefois de le remercier une fois de plus, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Dans un premier chapitre, nous allons passer rapidement en revue les divers antithermiques, dont les imperfections ont conduit le professeur V. Mering à rechercher la formule d'un nouvel agent qui leur fut préférable. Après cela, nous ferons connaître les résultats de nos recherches chimiques et physiologiques sur la préparation, les propriétés, la toxicité, les moyens probables d'élimination de la Thermodine, toutes choses que son inventeur n'a pas cru devoir faire connaître. Cela fait, nous résumerons nos observations cliniques et en les rapprochant de celles que le professeur Mering a rapportées, nous pourrons en déduire des conclusions qui nous permettront de comparer l'action antithermique de la Thermodine, à celle de la Phénacétine.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547417_0074

CHAPITRE PREMIER

Etude générale des antithermiques.

Jusqu'en 1875, époque à laquelle *Buss* signala les propriétés antipyrétiques de l'*acide salicylique*, la quinine était le seul antithermique connu. La vogue du nouveau médicament ne fut pas de longue durée, car pour obtenir une rémission thermique suffisante, il fallait administrer des doses de 4 à 6 grammes. Ces doses occasionnant des bourdonnements d'oreille et des troubles gastro-intestinaux, on ne tarda pas à abandonner l'acide salicylique comme antithermique, surtout lorsque sa véritable action fut connue comme spécifique du rhumatisme articulaire aigu.

Le même sort était réservé à plusieurs autres acides de la même série aromatique ; c'est ainsi que l'*acide benzoïque*, l'*acide crésotinique*, l'*acide anisique* ne produisant d'effets thermiques qu'à des doses susceptibles d'amener de graves accidents furent successivement délaissés (1).

Les recherches de *Balz* à la clinique de *Wunderlich* (1876) montrèrent que des doses de 2 à

(1) Cas de Schulte et Kobert avec l'acide benzoïque.

4 gr. de *Thymol* abaissaient la température. Ces effets thermiques, d'ailleurs fort inconstants, s'accompagnaient souvent de phénomènes de collapsus suivis plus tard de complications inflammatoires du côté des reins et des bronches, de dégénérescence graisseuse du foie et des muscles (Loebisch) : c'est plus qu'il n'en fallait pour l'abandonner.

MM. Desplats et Lichtheim, en 1880-1881, constatèrent que le *phénol*, administré à des fébricitants par doses de 0.50 centigr., ramenait la température à la normale, mais l'abaissement était très brusque, la réascension rapide et s'accompagnant le plus souvent de frissons.

Vers la même époque, Lichtheim et Brieger rangèrent parmi les antipyrétiques la *résorcine*, la *pyrocatechine*, l'*hydroquinone*. Ces trois substances, de même que le *phénol*, n'ont pu trouver de ce chef d'applications thérapeutiques, leur emploi n'étant pas sans danger. Puis, ce fut le tour de la *quinoléine* et de ses dérivés : Donath, en 1881, avait signalé les propriétés antithermiques, mais aussi les propriétés toxiques de la *quinoléine* qui, à la dose de 1 gr., tuait les lapins en quelques heures.

En 1882, Fisher, s'appuyant sur une interprétation fautive de la structure moléculaire de la quinine qu'il croyait être un dérivé de la *quinoléine*, étudia plusieurs autres dérivés *quinoléiques*, entr'autres la *kairine*, dont la constitution chi-

mique est rappelée par le nom de « *chlorhydrate de tétrahydroxyl-éthyl-quinoléine* » ($C^{11} H^{15} AzO. HCl.$). *Filehne*, qui l'expérimenta, obtint avec des doses de 0.40 répétées toutes les heures, un rapide abaissement de température, mais en même temps il observa un ralentissement de la circulation et de la respiration, des sueurs et des frissons lorsque la réascension se reproduisait. Ces effets toxiques l'ont fait rejeter de la thérapeutique, et la kairine ne présente plus aujourd'hui qu'un intérêt historique. Ce qu'il faut en retenir, c'est que ce fut le premier antipyrétique obtenu par synthèse.

En 1884, *Knorr* prépara l'*antipyrine* que *Filehne* introduisit dans la thérapeutique. Il s'agissait là d'un dérivé du pyrazol qui est non-seulement un excellent antithermique mais encore un analgésique de la plus grande valeur : nous aurons l'occasion d'en reparler plus loin, et n'insisterons pas plus longuement sur son action antithermique remarquable.

Quelques mois après la découverte de l'antipyrine, la *thalline* ou *tétrahydro paraoxyquinoline méthylque* [$C^9 H^{10} AzH^4 (OCH^3)$] fut expérimentée par *Von Jaksch*, qui n'obtint guère mieux qu'avec la kairine. Plus récemment d'ailleurs, *Robin* (1) a donné les conclusions suivantes à son étude de la thalline :

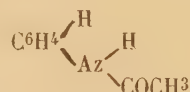
1° C'est un poison du système nerveux et des globules du sang ;

(1) *Archiv. Physiol.*, oct. 1889.

2° Ses propriétés antipyrétiques sont vraisemblablement liées à ses effets toxiques sur les globules rouges.

La thalline doit donc être bannie du traitement des fièvres, puisqu'elle est un faux et dangereux antipyrétique.

En 1886, *Cahn* et *Hepp* (1) ont expérimenté à la clinique de Kussmaul, à Strasbourg, un corps connu depuis longtemps, l'*acétanilide*, désignée sous le nom d'*antifébrine* à cause de ses propriétés. Sa formule est :



Lépine (2) puis *Krieger* étudièrent surtout ses propriétés analgésiques, *MM. Bernheim* et *Simon* ses effets antithermiques (3). Il paraît résulter de ces recherches, que c'est à la fois un analgésique et un antithermique qui doit se décomposer dans l'économie en ses éléments, car ses produits d'élimination urinaire sont : le paramidophénol et l'acide éthersulfurique. Malheureusement l'antifébrine altère l'hémoglobine et détermine des altérations dans la forme du globule, la formation de méthémoglobine et quelquefois la cyanose de la face et des extrémités, c'est donc, en tout cas, un médicament trop dangereux pour être administré d'une manière continue.

(1) Centralblatt für Klinisch. Medic., septembre 1886.

(2) Revue de médecine, avril 1887.

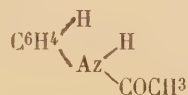
(3) Revue méd. de l'Est, 1888, n° 4.

L'*aniline* exerce une action analogue sur la température, ainsi que *Cahn* et *Hepp* l'ont démontré.

Les homologues de l'acétanilide : la *benzanilide*, la *salicylanilide*, la *quinanilide*, la *formanilide*, n'ont pas les propriétés de l'antifébrine et sont ou inactifs ou toxiques ; la benzanilide a été recommandée cependant par *Cahn*, comme un antipyrétique moins dangereux chez les enfants que l'antifébrine : le fait demande tout au moins confirmation (1).

Un dérivé méthylé de l'acétanilide, la *méthylacétanilide* ou *exalgine*, recommandé en 1889 par *Bardet* et *Dujardin-Beaumetz*, a peut-être une action plus énergique sur la douleur, mais n'est guère moins toxique que l'antifébrine (1).

Penzold, en essayant d'incorporer au groupe acétanilide



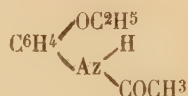
un groupe acide, a remarqué ce fait très intéressant, à savoir que les corps ainsi obtenus perdaient tout pouvoir antithermique ou analgésique ; ainsi l'*acide acet-acétanilidique*, l'*acide acet-formanilidique* n'ont plus aucune action antipyrétique, probablement parce qu'ils ne peuvent pas subir de transformation dans l'économie.

Cette remarquable observation, jointe à la dé-

(1) De Buck. (La série aromatique).

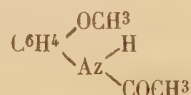
couverte des propriétés de l'acétanilide, a permis d'établir une relation entre la constitution chimique d'un corps et son action physiologique, et, partant de ce principe, de chercher de nouvelles combinaisons plus actives.

Cette conception théorique a produit d'abord la *phénacétine* ou *acet-phénétidine* que *Kast et Hinsberg* ont introduite dans la thérapeutique en 1887. Il s'agit là de l'acétanilide dans laquelle 1 H (de la variété Para) est remplacé par le groupe éthyle C^2H^5O . La formule est :

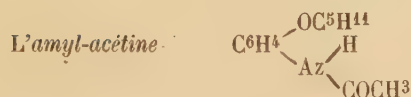
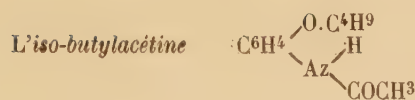
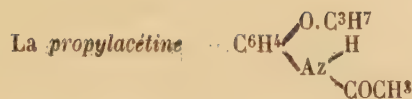


Ce médicament, très étudié depuis lors, a constamment donné d'excellents résultats, et son emploi ne présentant aucun danger, ne nous paraît pas encore près d'être abandonné, nous aurons d'ailleurs l'occasion d'y revenir.

De la phénacétine il faut rapprocher la *méthacétine*



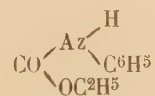
recommandée en 1889 par *Mahnert*, plus soluble que la phénacétine, et présentant les mêmes propriétés antithermiques, mais en revanche, une plus grande toxicité. Puis vinrent d'autres dérivés du même groupe :



Leur étude ne présente qu'un intérêt théorique et ne nous arrêtera pas.

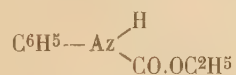
En 1888 parut la *pyrodine*, très toxique, qui agit sur le sang en détruisant le globule rouge et produisant de la méthémoglobinémie et de l'ictère.

En 1889, *Sansoni et Giacosa*, préconisèrent sous le nom d'*euphorine*, la phényluréthane, dont Mering donne la formule suivante(1) :

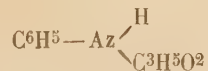


C'est encore un médicament antithermique et

(1) Cette formule, qui est exacte en tant que fonction uréthane, peut s'écrire également



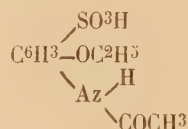
et encore mieux :



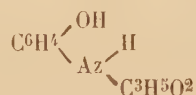
antinévralgique, mais son action inconstante est trop active quand elle a lieu, et produit presque toujours de violents frissons. Malgré les bons résultats obtenus avec ce corps dans les hôpitaux de Turin (1), nous ne le croyons pas appelé à un grand avenir.

Aucun des médicaments que nous venons de passer en revue, n'est aussi fidèle et inoffensif que la phénacétine : on a dès lors naturellement songé à en obtenir des dérivés solubles, dans l'espoir d'obtenir ainsi des produits tout aussi actifs, tout aussi inoffensifs, mais plus fidèles encore, si possible dans leur action.

C'est ainsi qu'on a obtenu successivement la *sulfoxyphénacétine*



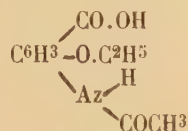
en considérant seulement la fonction phénolique. Nous verrons plus tard que cette dernière formule est la plus rationnelle, en tout cas, nous tenons à faire remarquer que pour être logique avec la notation qu'il emploiera plus tard, Mering aurait dû l'employer, au risque de faciliter les recherches sur la préparation de la thermidine ; ne se servira-t-il pas en effet d'un corps dont la formule est $\text{C}^3\text{H}^5\text{O}^2\text{Cl}$ qu'il fera agir sur l'amidophénol pour obtenir l'oxyphényluréthane



c'est-à-dire pour introduire justement ce radical $\text{C}^3\text{H}^5\text{O}^2$, radical qui ne ressort pas du tout dans la formule qu'il a cru devoir donner de la phényluréthane.

(1) Gaz. d. Ospéd., Torino 1889, n° 12.

et la *carboxylphénacétine*



qui furent aussi inactives l'une que l'autre.

Schmidt essaya alors d'obtenir un composé plus soluble en introduisant un groupe acide dans le radical acétyle.

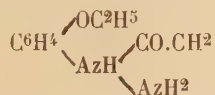
Il obtint l'*acide éthoxylsuccinanilique* et, de même : l'*acide éthoxyltartranilique*.

Mais ici encore, l'introduction d'un radical acide enleva aux produits toute action antithermique. Il en fut de même, lorsque, au lieu d'un radical acide on introduisit un groupe oxygéné quelconque, même non acide, tel que l'acétyle.

L'*acétylamidacétophénone* n'eut, en effet, aucune action sur la température.

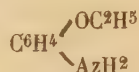
Après ces résultats négatifs, *Schmidt* et *Meyer* tentèrent d'obtenir la solubilité de la phénacétine en y introduisant une amide, le *phénocolle*, par exemple. Ainsi fut obtenue :

L'*amido-phénacétine*



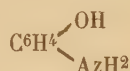
Cette fois, le produit obtenu avait bien les propriétés antithermiques et antinévralgiques de la phénacétine, et on put en conclure que l'introduction d'un groupe basique n'enlevait rien à l'activité de la substance première.

Quant à la *phénétidine* pure



elle est trop toxique pour être employée.

En somme, on peut considérer que les propriétés antithermiques des corps que nous venons d'énumérer appartiennent exclusivement à un groupe primordial, le *para-amidophénol*

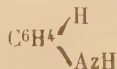


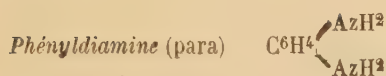
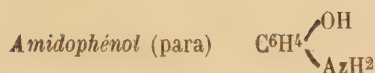
d'où paraissent dériver tous les corps que nous venons d'énumérer.

Il est donc logique d'en résumer rapidement les effets physiologiques. Le paramidophénol est très peu soluble dans l'eau, il s'oxyde facilement à l'air en brunissant, et donne au sang une couleur brun-chocolat, due à la formation de méthémoglobine : Des doses de 2 gr. suffisent à produire la méthémoglobinémie chez le lapin. Le chien est plus sensible encore. La toxicité de ce corps est cependant moins forte que celle de l'*aniline* du *phénol*, de la *paraphényldiamine* et de l'*hydroquinone*.

Il suffit d'ailleurs d'examiner les formules de ces divers corps, pour en comprendre l'analogie :

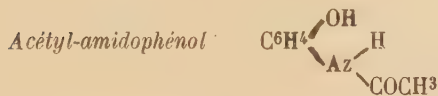
Aniline





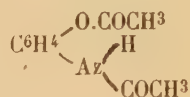
Chez l'homme, le para-amidophénol administré à la dose de 0,50 centigr. abaisse, au bout de 3 heures au plus, des températures de 40°, à 40,5 à 36,8 37 ; mais cet abaissement, très peu durable d'ailleurs, ne se fait pas sans des sueurs profuses, de plus, la température revient rapidement à la normale, en produisant des frissons parfois même du collapsus et de la cyanose.

Les mêmes inconvénients se produisent avec l'*acétyl-amidophénol* obtenu en introduisant un radical acétyle dans le groupe amide.



En introduisant un nouveau radical acétyle

dans le groupe OH, on eut le *diacétyl-amidophénol*



Le résultat fut meilleur. L'action antipyrétique du produit ainsi obtenu était plus lente, mais ses effets étaient plus durables et la réascension moins rapide. Le produit ne valait pas encore la phénacétine.

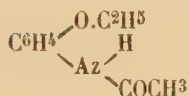
Des recherches faites avec le *propionyl-amidophénol*, le *di-propionyl-amidophénol*, le *butyryl-amidophénol* et le *di-butyryl-amidophénol* ont donné des résultats analogues.

On peut en conclure, avec Mering, que ni le para-amidophénol, ni ses dérivés acides ne sont préférables à la phénacétine.

Dès lors, si la substitution d'un radical acide à l'H du groupe amide (AzH²) ou à l'H du groupe hydroxile (OH) dans le para-amidophénol, ne suffit pas à atténuer les inconvénients de celui-ci, on peut se demander d'où vient l'avantage de la phénacétine qui n'est que du para-amidophénol dans lequel : H de OH est remplacé par le groupement C²H⁵ (éthyle) et 1H de AzH² par le groupement COCH³ (acétyle), ainsi que cela résulte de la comparaison des deux formules :

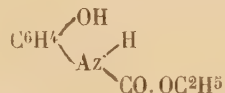


Phénacétine



Le groupe C_2H_5 lui donnerait-il donc sa valeur?

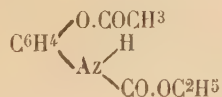
Pour s'en rendre compte, Mering expérimenta successivement : le *chlorhydrate*, le *tartrate* et le *salicylate de phénétidine* et il constata en effet des effets antithermiques faibles et passagers, en même temps que tous les inconvénients du para-amidophénol. C'est alors qu'il eut l'idée d'essayer la para-oxyphényluréthane dont la formule est



et qu'il obtint, dit-il : « Par l'action du chloroformyl-éthylester sur le para-amidophénol. »

Il en essaya les effets sur le lapin et le chien, obtint un abaissement très notable de la température, mais aussi, trop brusque et trop peu durable, susceptible par conséquent de produire chez l'homme, des frissons et peut-être même du collapsus.

Se rappelant alors, que l'aniline et la phénétidine devenaient moins toxiques par l'introduction d'un radical acétyle, il opéra cette substitution « en chauffant la para-oxyphényluréthane avec l'anhydride acétique ». Il eut ainsi un corps répondant à la formule suivante :

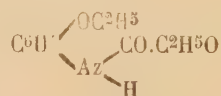


Ce corps plus antinévralgique encore qu'antithermique, Mering l'appela *neurodine*.

Nous mentionnerons plus loin ses propriétés chimiques, il nous suffit de dire ici que Mering dit avoir obtenu un abaissement de température de 2° à 3° au bout de 3 ou 4 heures avec des doses de 0,50 centig.; il avoue en même temps avoir observé des sueurs, des frissons, de l'exanthème roséolique du tronc, mais toutefois pas de cyanose ni de collapsus. En revanche, avec des doses plus élevées, on peut obtenir, paraît-il, des effets analgésiques très remarquables, ce qui a permis à Mering de dire que « quand la phénacétine et la neurodine restent sans effet sur une douleur, il n'y a aucun autre agent capable de les suppléer ».

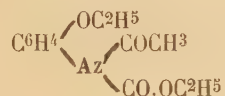
La neurodine est donc, de l'aveu même de son auteur, inutilisable comme antithermique, à cause de son action trop brusque, provoquant presque toujours des frissons et de la sueur. Mering chercha alors à obtenir un nouveau produit à action plus lente, plus constante et moins dangereuse.

A cet effet, il essaya de remplacer dans la paroxyphényluréthane l'H du groupe OH par un radical éthyle : C²H⁵ il obtint la *para-Ethoxyphényluréthane* :



Mais Mering ayant observé en l'expérimentant

quelques accidents fâcheux, il l'abandonna, et chercha à introduire un radical acétyle en substituant à l'H de AzH le radical COCH^3 (acétyle). Il eut alors la *para-éthoxyphényl-acétyluréthane* répondant à la formule :



C'est à ce nouveau produit qu'on peut appeler encore d'après certaines nomenclatures, *acétyl-éthoxyphényl-carbamin-éthylester* que Mering a donné le nom de *Thermodyne*.

CHAPITRE II

Etude chimique.

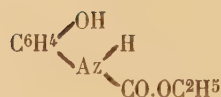
I. — Préparation.

Nous avons reproduit dans le précédent chapitre, tout ce que V. Mering a cru devoir faire connaître au sujet de la préparation des deux nouveaux produits dont il recommande l'emploi. Il nous a paru intéressant pour être complet, tout au moins sur ce chapitre, de reproduire ici le résultat de nos recherches relatives à la préparation de ces deux corps et plus spécialement de la thermidine.

Après avoir établi les formules d'après lesquelles Mering prétend avoir opéré, nous essaierons de prouver qu'il y a peut-être un procédé de préparation plus simple, tout au moins au point de vue théorique et nous développerons l'hypothèse que nous avons cru pouvoir émettre à ce sujet.

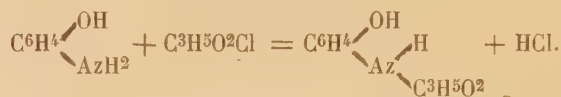
V. Mering fait dériver la neurodine et la thermidine, d'un corps la para-oxyphényluréthane, dont la formule est (1)

(1) Voyez note de la page 11.



et qu'il obtient en faisant agir du chloroformyléthylester sur le para-amidophénol. Réaction qui, notons-le en passant, revient à introduire dans le para-amidophénol, le radical $\text{C}^3\text{H}^5\text{O}^0$ au moyen du corps $\text{C}^3\text{H}^5\text{O}^2\text{Cl}$.

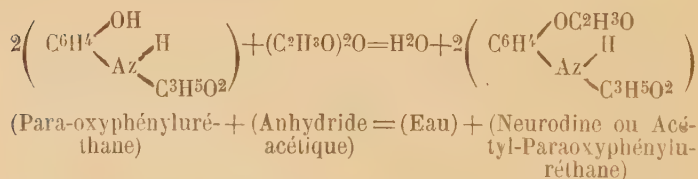
La réaction se fera d'après la formule :



(Para-amido- + (Chloro-formyl- = (Para-oxyphényl- + Acide chlor-
phénol) éthylester) uréthane) hydrique.

Ce corps une fois obtenu, on doit faire agir sur lui l'anhydride acétique ; notons encore que cette réaction a pour but de substituer le radical acétyle $\text{C}^2\text{H}^3\text{O}$ au groupe OH, au moyen du corps $(\text{C}^2\text{H}^3\text{O})^2\text{O}$.

La formule sera :

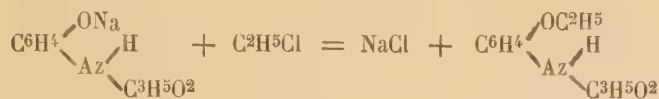


Pour obtenir la thermodyne, Mering se borne à indiquer très sommairement, on l'a vu, les deux opérations suivantes :

1. Remplacement dans la para-oxyphényluréthane d'un H du groupe OH, par un radical éthyle.

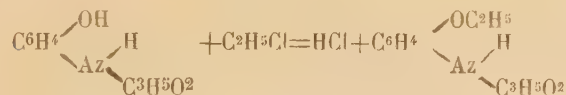
2. Remplacement dans le corps ainsi obtenu d'un H du groupe AzH par un radical acétyle.

On peut obtenir la formule tout au moins théorique de ces deux réactions; en ce qui concerne la première: en faisant agir du chlorure ou de l'iodeure d'éthyle, soit sur le sel de sodium de la para-oxyphényluréthane, soit directement sur le corps lui-même. La formule sera dans le premier cas :

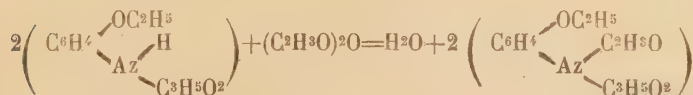


Para-oxyphényluréthane sodée + Chlorure d'éthyle de sodium = Chlorure de sodium + Para-éthoxyphényluréthane

et dans le second cas :



En ce qui concerne la deuxième partie de l'opération qui consiste à introduire dans le corps ainsi obtenu un radical $\text{C}^2\text{H}^3\text{O}$, nous pourrions avoir recours à l'anhydride acétique, $(\text{C}^2\text{H}^3\text{O})^2\text{O}$ comme Mering l'a indiqué pour la préparation de la neurodine et la formule de cette réaction sera identique :



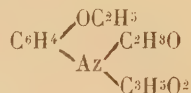
Para-éthoxyphényluréthane. + Anhydride acétique = Eau + Thermodine

Telle paraît être la marche qu'a suivie V. Mering pour obtenir la thermodine: c'est en tout cas ce

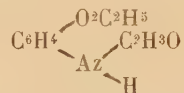
qui résulte des quelques mots dans lesquels il a cru devoir résumer la préparation de ces deux produits.

Il nous a semblé cependant qu'on pourrait simplifier considérablement la préparation de la thermidine : voici les considérations qui nous ont amené à chercher un mode de préparation différent de celui que V. Mering a indiqué.

En observant l'analogie qu'il y a entre la formule de la phénacétine et celle de la thermidine, nous avons remarqué que : la thermidine, dont la formule peut s'écrire



ne diffère de la phénacétine, dont la formule est



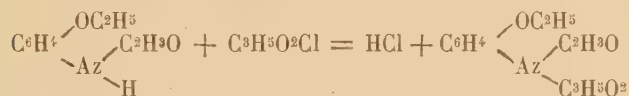
que par le remplacement d'un H du groupe AzH par le radical $\text{C}^3\text{H}^5\text{O}^2$.

Dès lors, il ne s'agit plus que d'introduire dans la phénacétine le radical $\text{C}^3\text{H}^5\text{O}^2$, et il est logique de chercher d'abord à opérer cette substitution directement.

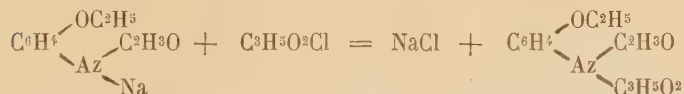
La phénacétine se trouve plus facilement dans le commerce que l'amidophénol, et sans passer par les différentes étapes que nous avons signalées plus haut d'après le travail de Mering, on peut y introduire le radical $\text{C}^3\text{H}^5\text{O}^2$, en suivant une réac-

tion absolument identique à celle qui a attiré notre attention tout au début de ce chapitre et qui avait le même but : l'introduction de ce même radical $C^3H_5O^2$.

Il n'y a pas de raisons pour que cette réaction, qui a réussi avec le chloroformyléthylester et le para-amidophénol, ne réussisse pas avec ce même chloroformyléthylester et la phénacétine. De plus, cette réaction s'obtiendra vraisemblablement avec la phénacétine, mais mieux encore, peut-être, avec le composé sodé de la phénacétine. Dans le premier cas, la formule sera :



et dans le second :



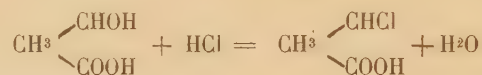
On serait cependant tenté de donner la préférence à la première de ces formules, car nous verrons plus tard que la thermodyne est insoluble à froid dans l'acide chlorhydrique et assez peu à chaud. Quoiqu'il en soit, il est très probable que avec l'une ou l'autre de ces réactions, il faudra chauffer à des températures de 300° et au-delà. En effet : De même que pour introduire dans la phénacétine sodée ou iodée, un radical méthylique ou éthylique, il faut atteindre et souvent dépasser ces températures (1), de même il doit

(1) Trillat. — Les Produits chim. employés en médecine.

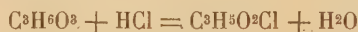
en être ainsi pour l'introduction d'un radical propionylique tel que $C^3H^5O^2$.

Quelque simple que paraisse ce procédé de préparation, il ne peut être réellement pratique que si ce corps $C^3H^5O^2 Cl$ est lui-même facile à obtenir; nous avons donc dirigé nos recherches dans cette voie. Nous avons trouvé que le corps répondant à cette formule $C^3H^5O^2 Cl$, que Mering appelle chloroformyléthylester, n'est autre que l'acide monochloropropionique, qui, chauffé avec de l'oxyde d'argent hydraté, a servi à obtenir l'acide lactique par synthèse. M. Grimaux indique même un procédé de préparation de cet acide qui paraît théoriquement fort simple, c'est le suivant :

« L'acide lactique, dit-il (1), traité par l'acide
« chlorhydrique, se comporte comme un alcool : il
« y a élimination d'eau, remplacement du groupe
« OH par Cl et production d'acide chloropropionique. La réaction peut s'écrire :



et plus simplement



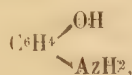
L'acide monochloropropionique n'est donc pas bien difficile à obtenir.

Nous pouvons résumer la préparation de ces deux corps dans le tableau suivant qui fait

(1) Cours de chimie. Ecole polytechnique, année 1883-84, page 197.

ressortir l'analogie de composition de la neurodine, de la thermodine et de la phénacétine.

Le *Para-Amidophénol*

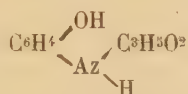


traité par :

L'Acide Chloropropionique,



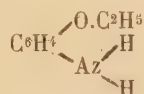
donne le *Propionyl-amidophénol*



Le Chlorure d'Ethyle



donne le *Para-amidophénétol*



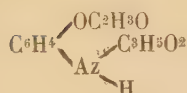
Le Produit ainsi obtenu est traité par :

L'Anhydride Acétique

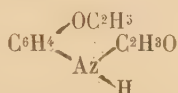


et on obtient :

La Neurodine



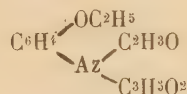
La Phénacétine



La Phénacétine, traitée par l'acide Chloropropionique



donne la *Thermodyne*



Devant la simplicité de cette préparation, nous avons essayé nous-même d'obtenir la thermodyne par l'action de l'acide chloropropionique sur la phénacétine, mais nous n'avons rien obtenu de

sensible ; cela n'est d'ailleurs pas bien étonnant, si on considère que pour obtenir la phénacétine méthylée, par exemple, il faut chauffer jusqu'à 300° et même au-delà ; on ne peut logiquement espérer de résultat sensible avec des températures inférieures à 300°, si l'on veut obtenir, ce qui est notre cas, la phénacétine propionylée.

Le matériel dont nous disposions ne nous a permis d'obtenir que des températures de 60 ou 70 degrés au plus, fort insuffisantes, ainsi que nous l'avions prévu. Après avoir laissé en présence l'acide monochloropropionique et la phénacétine pendant plus de 24 heures, à la température constante de 70°, nous n'avons obtenu, après évaporation, que de magnifiques cristaux de phénacétine. Il y a donc eu, malgré tout, une action directe de l'acide monochloropropionique sur la phénacétine. La phénacétine du commerce se présente en effet sous l'aspect de tout petits cristaux fondant à 135° ; or, dans notre essai, la température n'a pu atteindre que 70° environ, et malgré cela nous avons obtenu, après l'opération, de magnifiques cristaux prismatiques de 1 et même 2 centimètres, cristaux qui ne pouvaient pas être de la thermidine, puisque, chauffés pendant quelques instants à 100°, il n'y a pas eu la moindre trace de fusion.

Nous continuons, malgré cet essai infructueux, à croire que l'on pourrait obtenir de la thermidine en chauffant à des températures voisines de

300°, l'acide monochloropropionique et la phénacétine.

II. — Propriétés chimiques.

La *neurodine* se présente sous la forme de cristaux incolores, prismatiques, inodores, fondant à 87°, peu solubles dans l'eau froide, qui n'en dissout guère que 1/1400 de son poids : l'eau chaude en dissout dix fois plus.

La *thermodine* cristallise en aiguilles blanches n'ayant, d'après Mering, ni odeur ni saveur. Cependant, en triturant dans un mortier des cristaux de thermodine, on constate une odeur aromatique assez agréable, et en revanche, si on en dépose une faible partie sur la langue, on ressent au bout d'une minute environ une saveur amère, franchement désagréable.

Chauffée à 86, 88°, la thermodine fond très rapidement et devient d'abord une huile incolore qui, en s'évaporant, exhale une odeur désagréable rappelant celle de l'acide chloro-propionique, puis la solution brunit, devient noire, prend l'aspect goudronneux et donne, par l'adjonction de quelques gouttes d'acide azotique, un très vif dégagement de vapeurs rutilantes.

La thermodine (1) est soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine, le sulfure de carbone, le xylol.

(1) De même que la neurodine.

L'acide sulfurique donne une solution incolore, l'acide azotique une solution jaune. Le chloroforme la dissout en toutes proportions. Quant à l'eau froide, elle n'en dissout que la $1/2600$ partie de son volume, l'eau chaude un peu plus, $1/450$ environ.

On peut reconnaître et différencier la thermodyne de la plupart des antithermiques connus au moyen des réactions suivantes qui nous ont permis d'en rechercher les traces très faibles dans les urines :

1° La solution de thermodyne dans l'acide sulfurique, qui est incolore, prend une coloration rouge brun intense au contact d'une très petite quantité d'acide azotique : cette coloration, d'ailleurs très sensible, est très fugace, la coloration disparaissant au bout d'une minute pour s'éclaircir et devenir rouge orange.

2° Cette même solution sulfurique de thermodyne, additionnée d'un peu de bichromate de potassium ou d'acide chromique en solution aqueuse, prend une coloration vert jaunâtre sale, intense. Cette réaction également fugace est cependant très suffisamment appréciable.

3° Cette même dissolution sulfurique, additionnée d'un peu d'azotate d'argent, donne un précipité noir d'argent métallique.

4° Si on parvient à obtenir des cristaux que l'on soupçonne être de la thermodyne et ayant présenté les diverses réactions énumérées plus

haut, on peut les différencier de la phénacétine qui offre les mêmes colorations, en les chauffant avec un bain-marie dont la température est connue: la thermodyne fondra vers 88°, tandis que, si on chauffe à 100° par exemple, la phénacétine, (qui ne fond qu'à 135°), ne fondra pas.

En somme, d'après ces diverses propriétés, nous croyons pouvoir indiquer dans ses grandes lignes la marche à suivre pour rechercher la présence de la thermodyne dans l'urine d'un malade qui n'aura pas absorbé de neurodyne.

1° Dissolution de la thermodyne ou de la phénacétine dans le chloroforme, en agitant le liquide à étudier avec moitié de son poids de chloroforme.

2° Evaporation à l'air libre du chloroforme.

3 Essai des diverses réactions ci-dessus mentionnées sur le résidu sec ainsi obtenu dissous dans l'acide sulfurique.

4° Recherche du point de fusion.

On distinguera encore la thermodyne de l'antifébrine, de l'exalgine et de la méthacétine, en consultant le tableau suivant :

	1 déci-gramme de substance est traité par 1 cc. d'acide chlorhydrique.	On ajoute de l'acide azotique.	1 gr. de substance et 5 à 6 cc. de HCl, froid sont traités par 1 cc. d'acide chromique.	0 gr. 1 de substance est traité par 1 cc. de lessive de potasse. On chauffe, on laisse refroidir et on ajoute 5 gr. de Permanganate de potasse.
Antifébrine point de fusion = 115°.	Soluble, mais précipite aussitôt.	Pas de coloration.	Le liquide devient jaune, puis vert, après qq. heures.	Dégagement de carbylamine.
Exalgine fond à 100°.	Soluble.	Pas de coloration.	Le liquide devient jaune.	Pas de carbylamine.
Methacétine fond à 127°.	Soluble.	Coloration rouge.	Coloration verte.	Coloration jaune-brun sans carbylamine.
Phénacétine fond à 135°. Thermodine fond à 86°. Neurodine fond à 87°.	Insolubles.	Coloration jaunâtre.	Coloration jaune, puis verte.	Coloration vert-foncé sans carbylamine.

Nous n'avons pu trouver aucune réaction permettant de différencier la neurodine de la thermodine ; en ce qui concerne la phénacétine, outre la différence du point de fusion qui est très sensible, nous signalerons ce fait que si la phénacétine est insoluble à froid dans l'acide chlorhydrique.

que, elle se dissout à chaud sans coloration et cristallise ensuite en masse tandis que la thermidine n'est pas sensiblement plus soluble à chaud qu'à froid. A chaud cependant l'acide chlorhydrique devient opalescent, tandis que la thermidine liquéfiée flotte incolore à la surface. Elle cristallise dans cette même situation, formant de la sorte une couche à la surface du liquide tandis que quelques cristaux à peine, flottent dans l'acide chlorhydrique.

Quant à l'amidophénol, il paraît subir quand on le chauffe la même transformation que la thermidine et la phénacétine : il devient noir, puis prend l'aspect goudronneux signalé plus haut à propos de la thermidine. Dans tous les cas, on ne courra pas risque, dans la recherche de la thermidine dans les urines par le procédé que nous avons indiqué, de confondre avec ce corps l'amidophénol. Ce dernier est, en effet, insoluble dans le chloroforme, bien qu'il présente d'autre part la plupart des réactions dont nous avons déjà parlé.

CHAPITRE III.

Etude physiologique.

Le professeur Mering ne dit rien de l'action physiologique de la thermidine ; en ce qui concerne la neurodine il se borne à dire ces simples mots : « Des lapins et des chiens ont pu en ingérer impunément jusqu'à 3 grammes par jour. »

Nous avons entrepris sur des lapins une courte série d'expériences à l'effet d'étudier simultanément l'action antithermique, l'action toxique et si possible le mode d'élimination par les urines. Au surplus, le mode d'administration étant assez peu commode, quand il s'agit de faire absorber par la sonde stomacale, un produit presque insoluble, nous avons dû limiter le nombre de nos essais.

Expérience I. — Le 13 janvier 1894. Lapin de 2 k. 210. T. à 2 h. 35' = 39,8. A cette heure-là, nous avons fait ingérer par la voie stomacale 2 gr. 210 de thermidine et nous avons observé les températures suivantes :

à 3 h. 35'	39.6.
4 h. 35.	39.3.
5 h. 35.	39.4.
6 h. 35.	39.5.

Donc avec 1 gr. par kilog. d'animal, nous avons eu au bout de 2 heures un abaissement de 0° 5. La température, 4 heures après l'absorption n'avait pas encore repris son degré primitif. Aucun accident.

Expérience II. — Le 16 janvier. Lapin de 2 k. 210. T à 2 h. 40 = 39,6. A 2 h. 40, ingestion par la voie stomacale de 4 gr. 420 de thermodyne. Nous avons constaté les températures suivantes :

à 3 h. 40.	36.2.
4 h. 40.	36.
5 h. 40.	36.3.
6 h. 40.	37.2.

Ici, avec 2 gr. par kilog. d'animal, nous avons eu au bout de 1 heure un abaissement de 3° 4, qui s'est encore accru de 0° 2 dans l'heure suivante, puis est remonté d'abord doucement, puis plus rapidement.

Nous avons constaté en outre que *immédiatement après l'opération* l'animal était affaibli, la respiration notablement ralentie. Une heure après, les oreilles étaient devenues froides, et l'intérieur présentait une teinte légèrement cyanosée.

Expérience III. — Le 20 janvier. Lapin 2 kil. 480, T. à 3 heures 40°, 1.

A 3 heures administration par la voie stomacale de 5 gr. 15 environ de Thermodyne : la température a présenté les différences suivantes :

à 4 h.	39.5.
5 h.	39 3.
6 h.	39.6.

Ici, avec une dose un peu supérieure à celle de l'expérience précédente, nous avons obtenu un abaissement de 0,6 après 1 heure, augmenté de 0,2 dans l'heure suivante, soit un abaissement total de 0,8, à bien peu près le même qu'avec les doses de 1 gr. par kilogramme d'animal (expérience I).

Pas de symptôme fâcheux.

Expérience IV. — Le 24 janvier. Lapin 2 kil. 400, T. à 10 h. 45 = 39,5.

Même dose, soit 2 gr. par kilogramme d'animal = 5 gr. 40 de thermodyne.

Nous avons obtenu à :

11 h. 45.	38.7.
12 h. 45.	38.9.
1 h. 45.	39.
2 h. 45.	39.9.
3 h. 45.	40.4.

Ici, encore même résultat, plus prompt cependant ; abaissement maximum 0,8, obtenu au bout de 1 heure, et réascension lente de la température qui n'a repris son niveau primitif qu'à 3 h. 1/2 environ après l'injection. Sans aucun symptôme fâcheux.

Expérience V. — 26 janvier. Lapin 2 k. 700. T. à 2 h. = 40°.

Administration de 6 gr. 75 de thermodyne, soit 2 gr. 50 par kilogramme d'animal.

à 3 h.	39.8.
4 h.	39.3.
5 h.	39.4.
6 h.	39.5.

Ici, avec une dose supérieure aux précédentes, l'abaissement a été plutôt moins considérable, 0,7 au bout de la deuxième heure. Aucun symptôme fâcheux.

Expérience VI. — 27 janvier. Lapin 2 k. 700. T. à 3 h. 45 = 40°,2.

Ingestion à 3 h. 45 de 7 gr. 50 environ de thermidine. La dose était de 8 gr. 10, mais 0,60 centigrammes environ ont été perdus.

à 4 h. 45	40.
5 h. 45.	39.5.
6 h. 45.	39.7.
7 h. 30.	39.9.

Avec 3 gr. par kilogramme d'animal, aucun effet toxique, et un effet antithermique sensiblement égal à celui que produisent des doses moindres, soit 0,7 au bout de 2 heures.

De ces quelques expériences nous pouvons tirer quelques conclusions qu'il ne faut pas, bien entendu, vouloir rendre trop rigoureuses, vu le petit nombre d'observations sur lesquelles elles s'appuient.

Nous dirons d'abord que la thermidine ne paraît pas être toxique.

On pourra nous objecter les résultats de notre expérience II, mais nous ne croyons pas devoir nous y arrêter, pour deux raisons: la première c'est que des doses beaucoup plus fortes, n'ont amené aucun accident; la seconde c'est que les signes que nous avons observés joints à l'abaisse-

ment subit et considérable de la température, nous paraissent dûs bien plutôt à un commencement d'asphyxie produit par le traumatisme consécutif à l'ingestion forcée de 200 grammes d'eau environ et plus encore peut-être à la pénétration d'un peu d'eau dans la trachée. On aurait tort d'incriminer à ce propos la thermidine qui ultérieurement n'a produit aucun effet fâcheux.

Nous dirons ensuite que l'abaissement de la température, et même sa durée, ne sont nullement proportionnels à la quantité de substance administrée, mais plus probablement, à la quantité absorbée ou absorbable, et qui doit être assez faible : une partie peut passer dans les urines sous forme de thermidine, une autre sous forme d'amido-phénol, le reste doit être éliminé par les feces.

Nous avons essayé dans une dernière expérience, de vérifier une de ces affirmations : la possibilité de l'élimination de la thermidine en nature par les urines.

A cet effet nous avons fait l'expérience suivante :

Expérience VII. — Lapin 2 k. 700. 22 février.

Nous avons tenté, en donnant la thermidine à dose massive, d'en vérifier l'élimination par les voies urinaires en tant que thermidine. Nous avons fait prendre à un lapin, au moyen de la sonde stomacale, 6 gr. 50 de thermidine en suspension dans 200 grammes d'eau gommeuse. Le

lapin a été placé immédiatement après dans une cage spéciale et la totalité de ses urines a pu être recueillie pendant les vingt quatre heures qui ont suivi l'absorption. Pour empêcher la décomposition possible de la thermodyne dans les liquides urinaires, nous avons ajouté environ 30 gouttes de chloroforme à la quantité d'urine recueillie qui a été environ de 250 grammes.

Après avoir neutralisé l'urine, nous l'avons divisée en deux parties qui ont été agitées chacune à plusieurs reprises avec moitié de leur volume de chloroforme. Les deux solutions chloroformées ainsi obtenues ont été séparées de l'urine, puis réunies et laissées à l'air pour évaporation.

Le lendemain le résidu sec ainsi obtenu était pesé et représentait 0,05 centigrammes, puis on essayait sur lui les réactions que nous avons indiquées plus haut:

1° L'acide sulfurique le dissolvait mais la coloration était noirâtre, à cause des matières organiques mêlées au résidu ;

2° Une simple goutte d'acide azotique ajoutée à la solution ainsi obtenue donnait presque immédiatement la coloration rouge-brunâtre fugace, dont nous avons parlé ;

3° La solution sulfurique sous l'action d'une petite quantité de bichromate de potasse, devenait vert-jaunâtre sale. Notre animal n'ayant ingéré ni phénacétine, ni neurodine, la coïncidence de ces deux réactions nous a permis de croire que

nous étions en présence de la thermodyne. De notre expérience on peut conclure que sur 6 gr. 1/2 de thermodyne, il en est passé, en nature, à peine 0,05 centigrammes dans les urines.

Le reste a dû s'éliminer : en partie sous forme d'amido-phénol par les urines ou par les fèces, en partie en nature et par les mêmes voies.

Nous avons cru devoir essayer sur nous-même l'action antithermique de la thermodyne.

Nous avons pris une première fois 1 gr. de thermodyne et n'avons obtenu aucun résultat appréciable, bon ou mauvais.

Plusieurs jours après, nous avons ingéré 3 gr. environ de thermodyne et nous n'avons ressenti aucun malaise, notre température qui, dans le premier cas, n'avait guère quitté les environs de 37°5, s'est abaissée dans cette épreuve de la manière suivante :

Température avant expérience 37.5. — 3 gr. Thermodyne.

1 ^{re} heure	37.5.
2 ^e heure	37.5.
3 ^e heure	37.4.
4 ^e heure	37.2.
5 ^e heure	37.3.
6 ^e heure	38.

Il y a eu évidemment une action antithermique exercée par la thermodyne, mais réellement peu en proportion avec la dose employée. On peut donc dire que la thermodyne est à peu près inactive chez l'homme sain.

CHAPITRE IV

Etude clinique.

Nous tenons à rappeler au début de cette étude que nos recherches n'ont eu pour but que de vérifier le pouvoir antithermique de la thermidine. Nous avons donc laissé de côté l'action qu'elle peut exercer sur l'évolution ultérieure des maladies dans lesquelles son emploi a pu être utile; nos observations sont destinées à compléter, en les atténuant, les observations de V. Mering.

Nous étudierons pour cela faire, successivement :

1° Le mode d'abaissement et de réascension de la température.

2° Le degré de la rémission thermique.

3° Le temps au bout duquel son maximum est atteint.

4° La durée de l'effet antithermique.

5° L'action produite sur le poulx.

6° Les accidents consécutifs à son administration.

I. — Mode d'abaissement et de réascension.

Nous avons eu 44 fois l'occasion de donner la thermodyne à des fébricitants. Nous avons relevé avec soin la température toutes les demi-heures ou toutes les heures, de façon à suivre aussi exactement que possible sur la courbe obtenue, le degré et la durée de la rémission thermique. Nous avons recueilli de la sorte 44 tracés :

27 fois chez des malades atteints de tuberculose.

9 — — — — grippe.

8 — — — — fièvre typhoïde.

sur un total de 28 malades.

La dose journalière, et donnée en une seule fois, a varié entre 0,30 cg. et 1 gr. Il nous a paru inutile de dépasser cette dose, bien qu'une expérience personnelle nous ait permis de constater qu'on pouvait sans inconvénient la pousser jusqu'à 3 grammes, sans que le moindre symptôme fâcheux se présente.

D'une manière générale, et, indépendamment de la dose employée, nous avons observé que, peu après l'ingestion, la température commence à s'abaisser; la rémission se continue pendant 4 heures environ, puis, au bout d'un temps à peu près égal, elle a repris son degré initial. Le tracé général présente donc une ligne courbe à sommet inférieur, sensiblement équidistant des deux extrémités.

De plus, la température descend et remonte progressivement, sans s'arrêter longtemps à son degré minimum.

Ceci dit, reprenons nos tracés en détail.

L'action de la thermodyne est assez rapide. D'une façon générale elle commence à être sensible une heure après l'ingestion, dans un cas même, elle était déjà manifeste au bout de 30 minutes.

Cette action est généralement régulière et n'atteint qu'exceptionnellement dans la première et la deuxième heure, son maximum (2 fois sur 44).

L'antifébrine au contraire produit assez souvent son maximum d'effet dans les deux premières heures qui suivent son administration.

Cette rémission a varié dans la première heure de 0° 1 à 1° 1. Trois fois seulement la température est montée de 0° 2 environ dans ce même temps.

Après la première heure, la température décroît un peu plus vite, et continue ainsi, d'une façon constante et régulière jusqu'à la 3^e ou 4^e heure, limite moyenne de l'action antithermique de la thermodyne.

La réascension, très rarement brusque, se fait le plus souvent d'une façon régulière et progressive, et ne dépasse pas 0 degré 6 pendant l'heure qui suit le début de la réascension.

La température ne reprend son degré initial lorsqu'elle le reprend, que 7, 8 ou même 9 heures après l'administration du médicament.

II. — Degré de la rémission thermique.

1° Doses de 0.30 centigrammes.

Pour nous conformer aux conclusions de V. Mering nous avons commencé par administrer des doses de 0.30 de thermidine. Le résultat obtenu a été nul.

Nous avons essayé de nouveau la même dose à plusieurs reprises et chez plusieurs malades, et n'avons constaté aucun effet appréciable.

2° Doses de 0,40 centigrammes.

Nous n'avons administré que 4 fois cette dose à 4 malades atteints d'influenza. Voici le tableau des rémissions obtenues :

0°4	1 fois.
0°5.	1 fois.
0°7.	2 fois.

soit une moyenne de 0°5 à 0°6.

Nous avons donc constaté un certain effet antithermique mais bien insignifiant ; aussi avons-nous continué nos essais avec des doses un peu plus fortes.

3° Doses de 0.50 centigrammes.

Nous avons suivi en détail l'action de ces doses dans 5 cas. Chez un homme atteint de pneumonie grippale en défervescence, cette dose n'a produit aucun effet. Chez deux jeunes tuberculeux, nous avons obtenu un abaissement assez sensible, de

même que dans un cas de grippe et un cas de fièvre continue ; les rémissions ont varié dans ces 4 cas de 0° 8 à 1° 2, soit une moyenne de 0° 9 environ.

3^e Doses de 0.70 centigrammes.

Cette dose a été administrée 9 fois à des tuberculeux, 1 fois à un typhique et dans 4 cas de grippe. Voici le tableau des rémissions.

0° 5 à 0° 9.	9 fois.
0° 9 à 1° 4.	5 fois.

La moyenne des rémissions observées a été ici de 0,8 environ.

Ici, aucun insuccès : Le minimum d'effet a été de 0°, 5, et s'est présenté 2 fois seulement. Le maximum de 1°, 4 ne s'est présenté qu'une fois, et dans 3 cas nous avons pu observer une rémission de 1° environ.

Remarquons, en passant, que la rémission obtenue avec les doses de 0,70 centigrammes est sensiblement la même qu'avec la dose de 0.50 centigrammes et à peu près deux fois plus forte qu'avec la dose de 0.40 centigrammes.

4^e Doses de 1 gramme.

Devant ces résultats peu concluants, et à la suite d'un essai infructueux avec 0.80 chez celui de nos malades qui avait jusque-là paru le plus sensible à l'action de la thermidine, nous avons désormais étudié exclusivement les effets de la dose de 1 gramme dont nous avons pu suivre les effets dans 20 cas, à savoir :

6 tuberculeux.
8 influenzas.
5 fièvres continues.
1 pneumonie (grippale).

Voici le tableau des rémissions obtenues :

0°6 à 1° inclus..	5 fois.
1°1 à 1°6 inclus	12 fois.
2°	1 fois.
2°4	1 fois.
2°6	1 fois.

Ainsi donc, avec la dose de 1 gramme administrée en une seule fois, dans la grande majorité des cas, la rémission n'a pas dépassé 1°6, exceptionnellement elle a atteint 2°, 2°4, 2°6, mais 3 fois seulement sur 20, la rémission a dépassé 1°6.

Le résultat était peu encourageant, on en conviendra, et d'autant plus décevant que le professeur Mering n'avait pas craint de signaler comme dose extrême 0,70 centigrammes, doses avec lesquelles, chez nous, l'effet antithermique n'a pas été bien remarquable.

En résumé et sans attacher une trop grande rigueur à des conclusions qui ne reposent souvent que sur un petit nombre d'observations, nous voyons que :

Avec des doses de 0,30, l'effet est nul ;

Avec des doses de 0,40, les rémissions varient de 0,4 à 0,7 ;

Avec des doses de 0,50, elles n'atteignent pas en moyenne 1° ;

Avec des doses de 0,70, elles restent sensiblement les mêmes, 1° environ ;

Avec des doses de 1 gr., elles ne dépassent que rarement 1°,6.

Nous sommes loin, pour le dire en passant, des résultats de V. Mering qui a été assez heureux pour noter avec des doses de 0 gr. 50, des rémissions variant de 2° à 3° 3 !

III. — Au bout de combien de temps le minimum thermique est-il atteint ?

Sur un total de 44 cas, nous avons noté l'abaissement maximum au bout de :

Une demi-heure	1 fois
Une heure	4 fois.
Deux heures	3 fois.
Trois heures	6 fois.
Trois heures et demie.	7 fois.
Quatre heures	13 fois.
Cinq heures.	6 fois.
Six heures.	4 fois.
Sept heures.	2 fois.

La température la plus basse est donc obtenue le plus souvent au bout de 4 heures, 5 fois nous l'avons constatée avant la troisième heure et 6 fois seulement après la cinquième. C'est donc entre la troisième et la cinquième heure que le maximum de la rémission thermique est atteint. Dans notre relevé : 32 fois sur 44 avec une prédominance marquée pour la 4^e heure (13 fois sur 44).

IV. — Durée de l'effet antithermique

Nos malades n'ont jamais pris qu'une seule dose de thermidine dans la journée, et presque toujours le matin; nous avons pu ainsi constater, le plus souvent par nous-même, le moment où la température après s'être abaissée plus ou moins, revenait à son point de départ.

Sur nos 44 observations, 19 fois seulement la température vespérale, prise en moyenne de 8 à 10 heures après l'absorption a été inférieure à la température du matin et cela dans la proportion suivante :

La temp. vespérale a été de 0,2 plus faible que celle du matin 4 fois					
—	—	0,3	—	—	2 fois
—	—	0,4	—	—	7 fois
—	—	0,6	—	—	1 fois
—	—	0,8	—	—	1 fois
—	—	0,9	—	—	1 fois
—	—	1,»	—	—	3 fois

Parmi les 25 autres cas où l'action de la thermidine n'a pas suffi à empêcher l'augmentation vespérale de la température, nous avons constaté comme durée de l'effet antithermique :

3 heures	4 fois.
4 heures	4 fois.
5 heures	5 fois.
6 heures	5 fois.
7 heures	3 fois.
8 heures	4 fois.

8 heures 1/2	1 fois.
9 heures	1 fois.
Nulle	1 fois.

Encore convient-il de faire remarquer que dans ces 25 cas, il est arrivé 9 fois que la température était la même le soir que le matin, et, étant donné l'augmentation normale de la température le soir, on peut sans être taxé d'indulgence en faveur de la thermodyne, lui en rapporter la cause. Constata-t-on enfin que dans les 16 autres cas, la température du soir a été :

3 fois	supérieure de 0°,1	de degrés à celle du matin.
8 fois	—	0°,2 — —
2 fois	—	0°,4 — —
1 fois	—	0°,5 — —
1 fois	—	0°,6 — —
1 fois	—	1°,2 — —

Ainsi nous pouvons dire que l'action de la thermodyne pour être à peu près constante, est assez souvent passagère : 19 fois seulement sur 44 cas, elle a maintenu la température vespérale au-dessous de celle du matin, et 9 fois elle n'a pu que l'empêcher de la dépasser.

Dans les 16 autres cas, la température du soir a été de quelques dixièmes de degrés, 0° 4 environ en moyenne, supérieure à celle du matin.

Nous devons signaler ici plusieurs faits curieux qu'il nous a été permis d'observer chez 4 de nos malades qui ont pris, pendant 3 jours de suite, des doses de 0,70 de thermodyne. Puis, la thermodyne fut supprimée, et malgré cela, pendant les

jours suivants (Voyez tracés V et VI), la température vespérale continua à demeurer inférieure de quelques dixièmes de degrés à celle du matin. On trouvera parmi nos tracés le type auquel nous faisons allusion, et que nous pouvons appeler type inverse. Ces faits ne peuvent guère s'expliquer autrement que par une modalité spéciale imprimée par la thermodyne aux centres nerveux régulateurs de la température. Sous l'influence de cet antithermique, la fièvre a pris un type particulier; elle le conserve après la suppression du médicament pendant un temps variable suivant les individus et peut-être les circonstances, par une véritable habitude acquise des centres nerveux qui président à la régularisation de la température.

V. — Action de la thermodyne sur le pouls.

Nous avons compté les pulsations de l'artère radiale aussi souvent que nous avons pris la température de nos malades et nous avons constaté que la fréquence du pouls était sous la dépendance directe de la température, qu'elle augmentait et diminuait en même temps qu'elle.

Cependant, dans la plupart de nos tracés, c'est la température qui a été influencée la première, et ce n'est guère qu'après la première heure que la

diminution du nombre des pulsations nous a paru sensible. Il ne faut pas croire, d'ailleurs, que à un abaissement de température très marqué corresponde un ralentissement également remarquable du pouls. Assez souvent, le pouls reste indifférent tandis que la température baisse de 1° , ou même de $1^{\circ},5$. Nous avons pu constater aussi que quand la température baisse, cet abaissement précède le ralentissement du pouls, tandis que plus tard le pouls en devenant plus fréquent, a marqué dans un assez grand nombre de cas, le moment précis où la température allait remonter : nous avons obtenu ainsi 17 tracés où ce fait assez intéressant a pu être remarqué.

Il semble donc que ce ralentissement du pouls soit dû d'abord à la diminution de la chaleur du corps, et non pas à une action directe du médicament sur le cœur, qui ne réagit que plus tard, quand l'action thérapeutique est près de cesser pour se remettre à l'unisson de la température qui va s'élever.

Quant à l'amplitude du pouls, nous avons pris à l'aide de l'appareil de Dudgeons 12 tracés sphgmographiques, avant et après l'absorption de un gramme de thermidine au moment où la température avait chance d'être la plus basse, c'est-à-dire 4 à 5 heures après ; nous n'avons obtenu absolument rien qui nous permette de conclure quelque chose à ce sujet.

Pour ce qui est de la tension artérielle, nous avons pris la pression dans l'artère radiale dix fois, à l'aide du sphygmomanomètre de Potain; nous n'avons pas obtenu non plus de résultats bien considérables, mais en revanche dans huit cas sur dix, les résultats ont été identiques à bien peu de choses près.

Nous allons donner seulement ici les chiffres obtenus dans un de ces huit cas, les autres résultats ont varié dans les mêmes proportions.

A 9 heures du matin, la pression sanguine prise à l'artère radiale était égale à une colonne de 10 centimètres de mercure, la température était à 38,5, le pouls à 120. Le malade, un tuberculeux, prit un cachet de 1 gr. de thermidine immédiatement après ces constatations.

A 11 heures 1/2 la température était à 38, le pouls à 100, et le sphygmomanomètre indiquait une pression de 0,12 centimètres.

A 2 heures 15' la température était de 37,6, le pouls à 110, le manomètre indiquait 0,14 centimètres.

A 4 heures 30 la température était à 38,1, le pouls à 120, et le manomètre n'accusait plus qu'une pression de 0,13 centimètres environ. Evidemment ces observations prises avec le sphygmomanomètre sont un peu approximatives, mais comme nous avons obtenu huit fois sur dix des résultats analogues, c'est-à-dire une augmentation de pression coïncidant avec l'abaissement de la

température, nous pouvons en conclure que la thermodyne en abaissant la température contracte les artères et fait augmenter la pression sanguine, nous n'avons pas été assez heureux pour vérifier ces données à l'aide de tracés sphymographiques malgré nos essais.

VI. — Accidents consécutifs à l'administration de la thermodyne.

Il faut reconnaître que si les effets antithermiques ne sont pas bien considérables avec ce nouveau produit, les accidents sont également très rares, pour ne pas dire exceptionnels. Sur les 44 fois où nous avons donné la thermodyne à des doses variant de 0,40 à 1 gramme, nous n'avons jamais constaté de malaises, vomissements, de cyanose ni de collapsus; 12 fois seulement nous avons constaté des sueurs plus ou moins abondantes. Dans 9 cas elles ont apparu au plus tôt un quart d'heure, au plus tard trois quarts d'heure après l'absorption, deux fois elles ont apparu une heure après, une fois seulement au bout de deux heures.

La durée a varié assez peu : dans un seul cas elles ont duré près d'une demi-heure; les 11 autres fois, elles ont disparu au bout de dix minutes ou d'un quart d'heure. L'abondance des sueurs a varié en raison inverse de leur durée.

Dans deux cas, la réascension de la température a été précédée de frissons, qui n'ont pas duré plus de dix minutes. Ils n'ont pas succédé à un abaissement considérable de la température, puisque dans ces deux cas, la température n'avait baissé que de un degré environ, de plus ils ont eu lieu un peu avant que la température s'élève.

En somme l'action de la thermodyne telle qu'elle résulte de nos observations peut être résumée en ces quelques mots : action antithermique constante, mais peu considérable, lente à se produire, mais à effet assez prolongé, et sans danger.

Pour pouvoir mieux comparer, prenons une moyenne entre les divers chiffres que nous avons rapportés plus haut.

Action *constante*. — 43 fois sur 44 et, en comptant les insuccès dus à l'emploi de doses trop faibles (5 insuccès) : 43 fois sur 48.

Action *peu considérable* :

1°5 en moyenne avec des dose de 1 gramme.

0°8	—	—	0,50 et 0,70 centigr.
-----	---	---	-----------------------

0°5	—	—	0,40 centigr.
-----	---	---	---------------

Nulle	—	—	0,30 centigr.
-------	---	---	---------------

Lente à se produire. — L'abaissement maximum est rarement atteint avant 3 heures : 5 fois sur 44.

A effet prolongé. — En faisant entrer en ligne les cas où la température du soir a été la même que celle du matin, nous voyons que 28 fois sur

44 l'action antithermique n'avait pas encore cessé, 8 et même 9 heures après l'absorption.

Sans danger. — Pas de cyanose ni de collapsus ; 12 fois sur 44, nous avons constaté des sueurs dont l'abondance a varié en raison inverse de la durée qui n'a elle-même jamais dépassé un quart d'heure : 2 fois seulement, des frissons.

Voyons maintenant quels résultats la thermodyne a donnés entre les mains de son inventeur.

Mering a étudié dans 50 cas l'action de son nouveau remède, à savoir dans

17 fièvres typhoïdes.
8 pneumonies.
5 pleurésies.
8 influenzas.
5 tuberculeux.
3 érysipèles.
4 angines.

« Il n'a, dit-il, dans tous ces cas, constaté aucun
« phénomène fâcheux, ni malaises, ni vomisse-
« ments, ni collapsus, ni cyanose. Une dose de
« 0 gr. 50 a suffi pour faire baisser de 2° à 2°5 les
« températures de 39° ou de 40°. L'action a com-
« mencé une heure après l'ingestion, atteint son
« maximum en 4 heures, puis s'est relevée lente-
« ment et sans frissons. Le pouls est devenu plus
« lent, plus tendu. La dose employée a été de
« 0,50 centigr., abaissée à 0,30 pour les tubercu-
« leux, élevée à 0,70 pour les typhiques. »

Viennent ensuite, à l'appui de ces dires, 10 tableaux relatant heure par heure les températures observées après ingestion de thermodyne :

La dose de 0 gr. 50, administrée dans 6 cas sur 10, a produit entre ses mains des rémissions de

2 ^o 1	1 fois.
2 ^o 3	1 fois.
2 ^o 7	2 fois.
3 ^o 2	1 fois.
3 ^o 5	1 fois.

Dans les autres cas, où il a administré 0,70 centigrammes, il a constaté des rémissions de

2 ^o 6	2 fois.
2 ^o 8	1 fois.
3 ^o 3	1 fois.

Le minimum thermique a été atteint

6 fois au bout de 4 heures.
1 fois — 5 heures.
3 fois — 6 heures.

La durée totale de l'action antithermique a été de :

8 heures	3 fois.
9 heures 30.	1 fois.
10 heures.	4 fois.

En outre, 6 fois sur 10 la température du soir a été plus basse que celle du matin de :

2 fois de	0,3 de degré.
1 fois de.	0,4 de degré.
1 fois de.	0,5 de degré.
1 fois de.	0,8 de degré.
1 fois de.	1 degré.

Et dans les autres cas, il y a élévation de la température vespérale sur la température du matin de : 1, 2, 3 et 4 dixièmes de degré.

Comme action sur le pouls, rien n'est signalé dans ces 10 observations; comme complication, aucun symptôme fâcheux, seulement quelques sueurs et frissons; 3 fois des sueurs, 1 seule fois des frissons.

Les sueurs, dont Mering n'indique pas d'ailleurs la durée, ont apparu 2 fois au bout de 4 heures, et une fois vers la 8^e.

Dans le seul cas où il en est fait mention, les frissons ont duré 15 minutes à peu près et ont apparu au bout de 7 heures, au moment où la température remontait.

En résumé, ici aussi: action constante, comme dans nos observations mais en revanche bien plus considérable, avec des doses moindres, des effets plus prolongés, et tout aussi peu de complications.

Quelle peut être la cause de cette différence si considérable? provient-elle du choix des malades? Mais, ce serait là une assez mauvaise raison car, en somme, il s'agit moins encore de trouver un remède capable de réussir très bien, seulement dans certaines conditions particulières, qu'un agent fidèle sur les effets duquel on puisse toujours compter.

On a pu remarquer par les 10 résultats que Mering a publiés à l'appui de ses affirmations, qu'ils doivent figurer vraisemblablement parmi les plus heureux de tous, puisqu'avec une dose de 0,70 centigrammes, Mering a su constater au bout de 4 heures un abaissement de température de

3° 3, sans sueur ni plus tard frissons ! Ces résultats magnifiques ont tous été obtenus chez des typhiques, or, dans nos relevés, figurent 8 cas de fièvre continue qui sont justement ceux où les effets antithermiques ont été le moins certains puisque, avec des doses de 1 gr. ils ont varié de 0°,5 à 1°,2 seulement, au-dessous par conséquent de la moyenne générale.

Faute de trouver une explication satisfaisante, nous devons incriminer la qualité du produit qui nous a été expédié et qui n'est peut-être pas le même qui a donné de si bons résultats à Mering.

Bornons-nous à constater pour le moment que si les effets obtenus par nous sont loin d'être aussi encourageants, ils atténuent, mais ne doivent pas supprimer la confiance qu'on peut avoir dans l'efficacité antithermique et l'innocuité du nouveau remède.

Nous aurons terminé notre étude clinique en disant quelques mots de l'action analgésique de la thermodyne.

Chez les 27 tuberculeux qui ont pris de la thermodyne, nous n'avons constaté d'effet analgésique que 3 fois : ces malades avaient des migraines assez violentes, principalement le soir, et chaque fois ils ont accusé après avoir pris le médicament une sensible diminution dans l'intensité de leur céphalalgie, qui a d'ailleurs reparu aussitôt que le remède a été suspendu.

Parmi nos 8 cas de fièvre continue, le même fait

s'est reproduit d'une manière presque constante : 1 heure ou 2 après l'administration de la thermodyne, les malades interrogés répondaient invariablement qu'ils « se trouvaient mieux ». Deux d'entre nos tuberculeux ont même demandé leur sortie de l'hôpital, déclarant avoir été guéris par la thermodyne?.....

Quoi qu'il en soit, la thermodyne n'est pas un analgésique que l'on puisse recommander, et Mering lui-même ne la recommande pas à ce sujet : il faut, dit-il, des doses trop élevées, 1 gr. 50 environ pour obtenir des effets sérieux. La thermodyne que nous avons employée était vraisemblablement moitié moins active que celle qui a servi aux essais de V. Mering ; il faudrait donc en administrer 3 gr. environ pour obtenir des effets équivalents à des doses de 1 gr. de phénacétine, par exemple.

Avant d'examiner si la thermodyne doit être préférée ou non à la phénacétine comme antithermique, essayons de tirer parti de quelques-unes des considérations chimiques que nous avons développées au début de ce travail, pour expliquer le mode d'action des antithermiques en général, et la production de sueurs et de frissons qui accompagne si souvent l'administration de ces médicaments.

Nous reproduirons d'ailleurs dans le chapitre qui va suivre, les idées principales d'un remarquable travail de Hartnack (1).

(1) Therapeutische Monatshefte. Mars 94.

CHAPITRE V

Théorie de l'action antipyrétique d'après Hartnack (1)

On peut envisager la température du corps humain, comme la résultante de deux effets contraires : formation de chaleur par les combustions intra-organiques d'une part, et déperdition de chaleur par la transpiration et l'expiration, d'autre part. — Que l'un de ces deux facteurs vienne à augmenter, l'autre devra augmenter d'autant, pour que l'équilibre de la température se maintienne. Il s'en suit que, bien que la température reste uniforme, les causes de déperdition ou celles de formation de chaleur, peuvent varier dans d'assez notables proportions.

Soit T la température : cette température restera uniforme si on a un nombre de calories représentant l'accroissement de chaleur égal à n , pourvu que le nombre de calories représentant la déperdition de chaleur soit aussi égal à n et inversement.

(1) Loco citato.

On peut représenter ce qui se passe dans le schéma I suivant qui représente la température à l'état normal.



SCHÉMA I.

Il s'en suit que dans certaines affections d'apparence apyrexique, la température reste uniforme, parce que, si les causes d'accroissement de chaleur sont augmentées, les causes de déperdition sont en même temps augmentées dans la même proportion. Le schéma I devient :

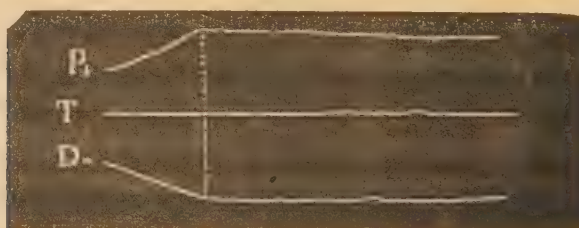


SCHÉMA II.

Et la fièvre ne sera caractérisée par l'élévation de la température que si la production de chaleur (P) n'est pas compensée par une déperdition égale (sch. III).



SCHÉMA III.

Il peut arriver également que pendant le stade *ab* (sch. IV) la déperdition diminue au moment où la production augmente :

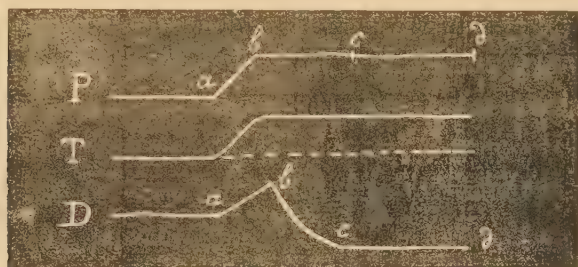


SCHÉMA IV.

La surface cutanée présente alors les phénomènes que l'on observe en cas de refroidissement (frissons, chair de poule). Le corps cherche à ce moment à se garantir contre la sensation de froid, par des corps mauvais conducteurs de la chaleur, et diminue ainsi momentanément la déperdition : puis, la peau se réchauffe, le frisson cesse, et le point *b* indique le moment où la régularisation d'abord retardée, finit par s'établir. La production et la diminution, tendent à s'équilibrer, tandis que la température reste au même niveau d'élévation. Le stade *cd*, caractérise le stade de la fièvre arrivée à son maximum d'intensité, et à

ce moment il faut que la production et la déperdition se fassent équilibre, sous peine de voir la température continuer à s'élever.

Dans les schémas III et IV, on pourrait s'étonner de voir les lignes P et D d'abord équidistantes de la ligne T, s'en écarter à des degrés différents lorsque la ligne T représente une température fébrile; il faudrait dans ce cas, se rappeler que dans le stade *cd*, la déperdition et la production se font de nouveau équilibre, qu'il faudrait alors une nouvelle variation de l'un de ces éléments pour modifier le degré de la température.

En effet, si la cause morbide qui a fait augmenter les combustions, vient à cesser, la température reviendra à la normale parce que la production diminuera, tandis que pendant quelque temps encore la déperdition se maintiendra trop considérable. Dès que la température normale sera retrouvée, la déperdition redeviendra également normale, et nous pourrions construire le schéma V, dans lequel on remarquera que, aussitôt que la production cesse, la déperdition reste encore élevée, ce qui fait tomber la température :

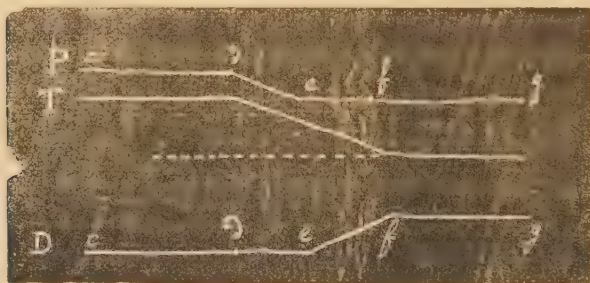


SCHÉMA V.

Dans ce schéma, le stade *de*, est un stade aussi paradoxal que le stade *ab* du schéma précédent : la déperdition est trop forte par rapport à la production, la conséquence en est : chaleur de la peau et sueurs. A partir de *e* jusqu'en *f*, l'équilibre s'établit, et la température peut revenir à la normale.

Si on admet cette conception du mode de production de la chaleur animale, on peut, en l'appliquant aux agents pyrétogènes, dire que ces agents agissent en augmentant la production de chaleur et que, cette superproduction se produit à un moment où l'organisme pris à l'improviste ne peut pas la compenser par une surdéperdition.

De même le mode d'action des agents antipyrétiques peut se comprendre de trois façons, suivant qu'ils agissent :

- 1° En augmentant la déperdition de chaleur ;
- 2° En diminuant la production de chaleur ;
- 3° En agissant à la fois sur ces deux facteurs.

Ces agents peuvent être rapportés à trois types : les applications froides, les actions protoplasmiques générales, les actions nerveuses.

Examinons rapidement ce que deviennent nos schémas dans chacun de ces cas :

1° Les applications froides agissent en augmentant la déperdition, d'où résultera si la production n'augmente pas, une diminution forcée de la température, d'ailleurs forcément passagère (stade *de f*) :

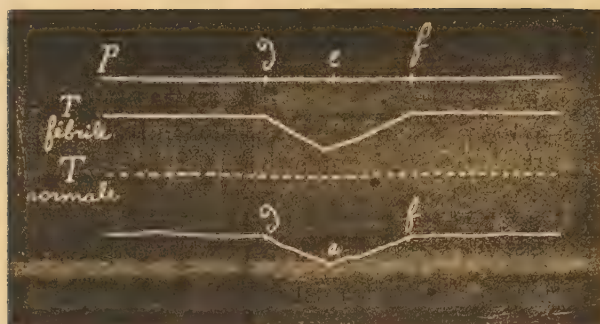


SCHÉMA VI.

Le même effet peut être obtenu par des agents thérapeutiques capables de dilater les vaisseaux en augmentant ainsi la diaphorèse : malheureusement les sueurs et généralement la dilatation vasculaire sont très prononcées dans la fièvre ; par suite, l'action antipyrétique des médicaments vaso-dilatateurs et des sudorifiques est insignifiante.

2° L'antipyrèse obtenue par diminution de la production de chaleur, peut être obtenue soit en agissant sur la cause elle-même, ce qui est le cas de la quinine dans la fièvre intermittente, soit en agissant sur le protoplasma cellulaire où se produisent les phénomènes de combustion, en le paralysant, en diminuant la desassimilation et la formation d'éléments pyrétogènes. Notre schéma deviendra le suivant :



SCHÉMA VII.

Nous avons supposé ici que la déperdition était restée constante. L'action antithermique (non spécifique) de la quinine, par exemple, peut s'expliquer de cette façon.

3° L'action antipyrétique peut encore être le résultat d'une action sur les centres nerveux régulateurs de la température. Quand une substance agit à la fois sur la production et la déperdition de la chaleur, il est probable que ces deux processus si hétérogènes ont été modifiés par l'intermédiaire d'un centre nerveux qui les actionne l'un et l'autre. C'est ainsi que nous comprenons l'action antipyrétique des dérivés simples de la série aromatique, bien qu'il ne faille pas faire trop bon marché de leur action sur le protoplasma cellulaire.

Si donc, par une sorte d'action paralysante sur ces centres régulateurs, la production est diminuée et la déperdition augmentée, notre schéma deviendra :

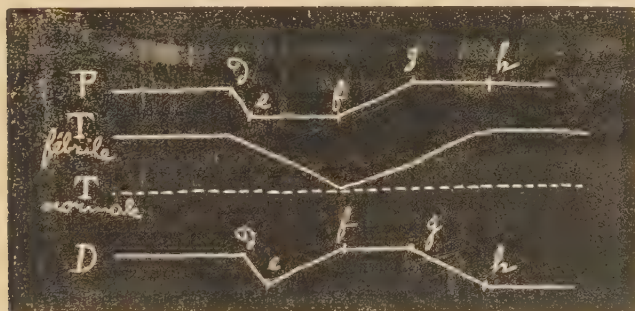


SCHÉMA VIII.

L'action antipyrétique commence en *d* et la production de chaleur diminue pendant que, de son

côté, la déperdition augmente encore : c'est la période de chute rapide de la température, période de sueurs. Au point *f*, la production reste à son minimum, tandis que la déperdition diminue déjà et que la température fébrile a atteint la normale pour s'y maintenir parfois quelque temps. La maladie n'est pas enrayée pour cela : l'action de l'antipyrétique venant à cesser pendant le stade *f g*, la production remonte à son niveau antérieur sans que la déperdition varie encore ; ce sera le stade des frissons, si fréquent avec les antipyrétiques et dont on peut donner la même explication que dans les schémas III et IV. La surface du corps est trop froide relativement à la production de chaleur qui va en augmentant, le corps emmagasine alors la chaleur, et les frissons apparaissent malgré la réascension de la température.

On comprend sans peine que plus rapide est cette modification dans l'intensité de la production et de la déperdition de la chaleur, plus les frissons seront intenses, plus on aura d'accidents à redouter.

Les corps de la série aromatique les plus simples seront donc les plus actifs mais aussi les plus toxiques, ce qui les rendra inutilisables en thérapeutique.

C'est d'ailleurs ce que l'expérience a constamment vérifié : l'aniline est plus toxique que l'acétanilide, l'amidophénol plus dangereux que la phénacétine et la thermodyne.

Les corps à formule la plus compliquée sont donc, en principe, les plus recommandables en thérapeutique.

Cependant, pour que la portion active du médicament conserve son action, il faut que les radicaux qui lui sont associés ne forment pas une combinaison trop stable, pour que la décomposition puisse s'opérer dans l'économie. Nous avons vu, dans notre chapitre I^{er}, que l'acétanilide, par exemple, perdait toute action antithermique par l'adjonction d'un radical acide, en sorte que ni l'acide acét-acétanilidique ni l'acide acét-formanilidique ne subissaient dans l'économie aucune transformation leur permettant de mettre en liberté leur principe actif et antithermique, l'amidophénol.

Le secret de la formation des dérivés antipyrétiques de la série aromatique sera donc : combiner avec les groupements antipyrétiques, des radicaux formant une combinaison assez stable pour que le groupe élémentaire et actif ne soit pas mis trop rapidement en liberté, mais assez peu stable cependant pour que cette décomposition puisse se faire. Or, la thermodyne répond bien à cette condition, puisqu'elle représente de l'amidophénol auquel on a incorporé successivement des radicaux éthyliques, acétiques, etc... et que l'expérience a prouvé qu'elle avait une action lente et d'une énergie relative.

D'ailleurs la thermodyne, comme la phénacétine

et tous les antithermiques qui ne rentrent pas dans les deux premières classes que nous avons établies, sont des médicaments nervins ; ils doivent donc agir sur les centres nerveux qui président à la calorification, de la même manière sidérante que sur les centres nerveux sensitifs. L'action fondamentale de ces composés réside dans une paralysie générale plus ou moins accentuée de tout le système nerveux ; il ne s'en suit pas pour cela qu'ils n'aient pas sur le protoplasma une action analogue à celle de la quinine ; mais pour les dérivés de l'amidophénol, cette action protoplasmique s'efface devant l'action nerveuse. C'est le cas de la thermodine.

Encore cette action nerveuse antithermique est-elle éminemment complexe, aussi bien que l'action nerveuse qui préside à la régularisation de la température : elle siège non seulement dans le système nerveux central, mais aussi dans le système nerveux périphérique (Gottlieb).

Telle est, dans ses grandes lignes, la théorie due à Hartnack, que nous avons cru devoir reproduire, à cause de son originalité, bien qu'elle n'eût que des rapports éloignés avec le but plus modeste que nous nous sommes assigné dans ce travail.

CHAPITRE VI

I. — Modes d'Administration

II. — Comparaison avec la phénacétine

I. — Nous avons constamment donné la thermodyne en cachets de 0,70 ou 1 gramme, et jamais les doses n'ont été administrées à plusieurs reprises dans la journée. Une fois cependant le malade n'ayant pas pu avaler le cachet de 1 gramme qui lui était destiné, nous avons dû faire mettre la thermodyne en suspension dans une potion de Todd ; le mélange a été très facilement accepté par le malade.

II. — Nous connaissons maintenant suffisamment le mode d'action de la thermodyne, pour dire qu'elle a une influence antithermique réelle, qui peut s'expliquer vraisemblablement par une action nerveuse antagoniste de l'action des produits pyrétogènes. Elle peut par exemple augmenter la déperdition de chaleur et ralentir en même temps les causes de production de chaleur. De la sorte, l'équilibre entre la production et la déperdition se trouve rompu, la température baisse jusqu'au moment où l'action de l'antithermique venant à cesser, l'équilibre cesse d'être influencé :

La température tend alors à reprendre son niveau primitif, tandis que la déperdition diminuant, la production se modifie jusqu'à ce que l'équilibre se soit rétabli dans ces conditions nouvelles.

Tout comme le produit dû à V. Mering, la phénacétine produit des effets antithermiques; comme la thermodyne, elle abaisse la température lentement, sûrement, et permet à la réascension de se faire sans frissons. Mais, la phénacétine a de plus, l'immense avantage d'être un antinévralgique sûr, tandis que la thermodyne n'en serait un qu'à de fortes doses, et encore le fait mériterait-il d'être vérifié.

Cette différence d'action sur la douleur, est sans doute une des causes qui font que la phénacétine a une action plus sérieuse sur la température. Si, en effet, un antithermique nervin doit avoir une action antinévralgique avant d'être antithermique, il n'y a rien d'étonnant à ce que les corps dont les effets analgésiques sont considérables soient aussi les plus antithermiques, dès lors, à une dose égale la phénacétine doit produire des rémissions thermiques plus considérables que la thermodyne, c'est ce qui arrive, en effet. (Voir le tracé I). Des doses de 0,50 de phénacétine, abaissent de deux degrés environ et pendant six à huit heures, les températures fébriles, tandis que les doses équivalentes de thermodyne sont moitié moins actives. Pour obtenir en effet avec la thermodyne des effets analogues, et plutôt infé-

rieurs, il nous a fallu administrer un gramme de substance.

L'emploi de l'un ou de l'autre de ces deux agents est également inoffensif aux doses thérapeutiques, en sorte que, à effet égal, on devra toujours donner la préférence à la phénacétine comme agent antithermique, puisque une seule dose de 0,50 centigrammes suffira pour obtenir la rémission que seules des doses de un gramme de thermoline peuvent donner. En donnant la préférence à la phénacétine, il y aura encore un autre avantage, c'est que la phénacétine n'a pas de goût, tandis que la thermoline a un goût franchement mauvais, qui n'est pas fait pour faciliter le mode d'administration de quantités relativement considérables. Nous pouvons expliquer encore cette différence d'action, en disant que la phénacétine ayant une chaîne moins longue que la thermoline, doit aussi dégager plus tôt son élément actif; l'amidophénol, tandis que la thermoline qui a une constitution plus complexe, dégage plus lentement son amidophénol, et vraisemblablement aussi, elle n'en dégage pas la même quantité.

Cette remarque, a sa vérification dans ce fait, que la thermoline a une action généralement moins rapide que la phénacétine, tandis qu'elle a une durée d'action tout aussi longue.

Comme elle paraît cependant provoquer moins souvent que la phénacétine des sueurs, on pourra lui donner la préférence chez les tuberculeux;

c'est chez ces malades là, en effet, que l'on doit éviter de provoquer inutilement des sueurs. Mais dans tous les autres cas, il faudra donner la préférence à la phénacétine qui a une action plus énergique, plus analgésique et aussi peu toxique.

Nous avons fait reproduire 4 tracés permettant de comparer l'action de la thermodyne à celle de la phénacétine : à dose égale dans le tracé I.

Dans le tracé II nous avons noté l'action de 0.50 de phénacétine et d'une dose double de thermodyne, soit 1 gramme.

Ces deux tracés (I et II) sont d'autant plus intéressants qu'ils ont été relevés par nous-mêmes chez les mêmes malades à qui nous avons fait prendre, à plusieurs jours d'intervalle, les deux médicaments.

Les tracés III et IV sont les deux plus remarquables que la thermodyne nous ait fournis, l'un chez les tuberculeux (tracé III), l'autre chez les typhiques (tracé IV). Les tracés de phénacétine sont également les deux plus nets que la phénacétine ait donnés à M. Specker, à la thèse duquel ils sont empruntés.

Enfin nous avons reproduit deux tracés de température (V et VI) qui présentent ce que nous avons appelé « type inverse » de la température (voyez page 52).

CONCLUSIONS

Résumant les diverses parties de notre travail, nous pouvons dire :

I. — Les propriétés antithermiques des composés aromatiques, dérivés de l'aniline, peuvent être rapportées à un groupe primordial, le para-amidophénol.

II. — Le para-amidophénol, moins dangereux que l'aniline, produit cependant de graves altérations dans le globule sanguin, c'est un antipyrétique énergique, que sa trop grande toxicité rend inutilisable.

III. — Cette toxicité diminue :

D'abord par l'introduction d'un radical acide à la fois dans le groupe amide et dans le groupe hydroxile.

Elle diminue plus encore, en introduisant par exemple un radical alcoolique dans le groupe hydroxile, et en même temps, un radical acide dans le groupe amide (c'est le cas de la phénacétine).

IV. — La phényluréthane, autre dérivé de l'aniline, est plus toxique à son tour que la para-oxyphényluréthane qui est le dérivé correspondant du para-amidophénol. Cette para-oxyphényluréthane devient à son tour moins toxique en-

core par l'introduction d'un radical acide, (c'est le cas de la neurodine).

V. — La thermodine dérive : soit de la phénacétine dans laquelle 1 H du radical amide est remplacé par le radical $C^3H^5O_2$, soit de la para-oxyphényluréthane dans laquelle l'H de l'hydroxile est remplacé par le radical éthyle, et l'H du radical amide, par le radical acétyle.

Elle paraît être encore moins toxique que l'un et l'autre de ces deux corps.

VI. — La thermodine n'a pas d'action sensible sur l'homme sain ; elle en a un peu plus sur les animaux. Elle peut s'éliminer, partie en nature, partie en amidophénol.

VII. — Sur les fébricitants :

Les doses de 0.30 n'ont pas d'effet.

Les doses de 0.40 donnent un abaissement moyen de 0°5 dixièmes.

Les doses de 0.50 et de 0.70 une rémission de 0°9 environ.

Les doses de 1 gr. un abaissement moyen de 1°5.

VIII. — Cet abaissement atteint son maximum au bout de 4 heures environ ; et l'effet thermique a une durée qui varie entre 4 et 9 heures.

IX. — Cette action antithermique est produite par une action de la thermodine sur le système nerveux, antagoniste de celle des produits pyrétogènes.

L'équilibre entre la production et la déperdition de chaleur de l'organisme qui a pour résultante la

température venant à cesser, la température baisse.

X. — Comparée à la phénacétine, la thermodyne a une action antithermique moitié moins énergique, une action analgésique à peu près nulle. Elle est peut-être moins toxique que la phénacétine, car elle produit rarement des sueurs, exceptionnellement des frissons.

XI. — On pourra cependant employer la thermodyne quand on ne désirera pas obtenir d'effets trop énergiques; chez les tuberculeux par exemple on observera moins souvent des sueurs qu'avec la phénacétine.

XII. — Les doses de 0.30, 0.50, 0.70, indiquées par V. Mering, doivent être abandonnées comme insuffisantes : La dose de 1 gr. avec 0.80 comme minimum paraît être la dose avec laquelle on obtiendra le maximum d'effet utile, avec le minimum d'effets nuisibles.

Vu :

Nancy, le 9 avril 1894.

Le Président de la thèse,
SCHMITT.

Vu :

et permis d'imprimer,
Nancy, le 9 avril 1894.

Le Recteur,
A. GASQUET.

OUVRAGES CONSULTÉS.

DE BUCK. — La série aromatique en thérapeutique. Gand 1890.

ENGEL. — Chimie médicale. Paris 1883.

GRIMAUZ. — Cours de chimie professé à l'Ecole Polytechnique (année 1883-84).

HAYEM. — Les grandes médications (1^{re} série). Paris 1887.

SPECKER. — Contribution à l'étude de la phénacétine. (Thèse de Nancy 1889).

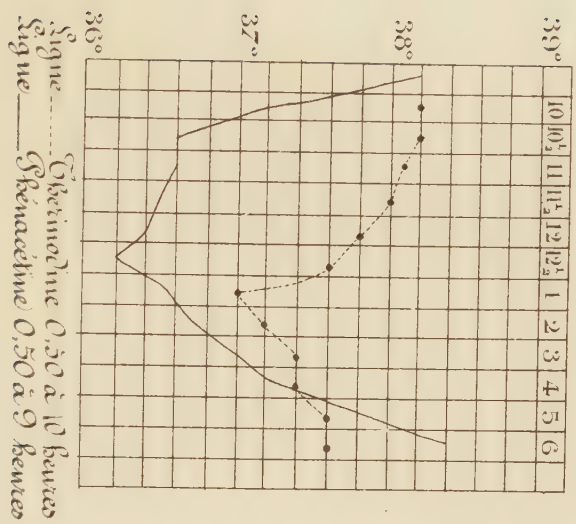
TRILLAT. — Les produits chimiques employés en médecine. Paris 1894.

Archives de physiologie. Octobre 1889.

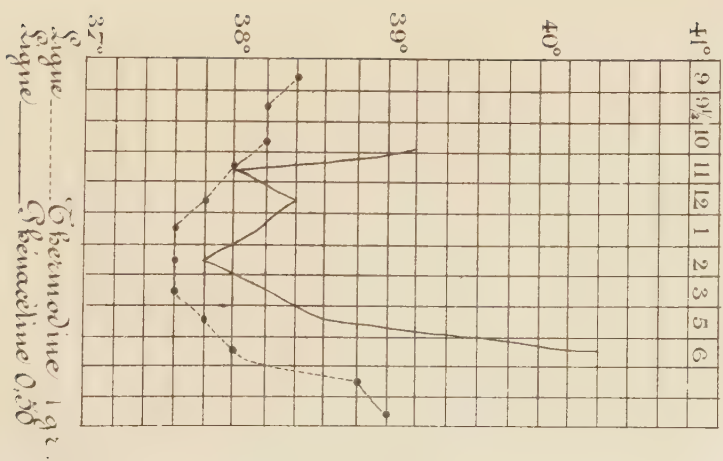
Revue médicale de l'Est. 1888, 1890.

Therapeutische monatshefte. 1893, 1894.

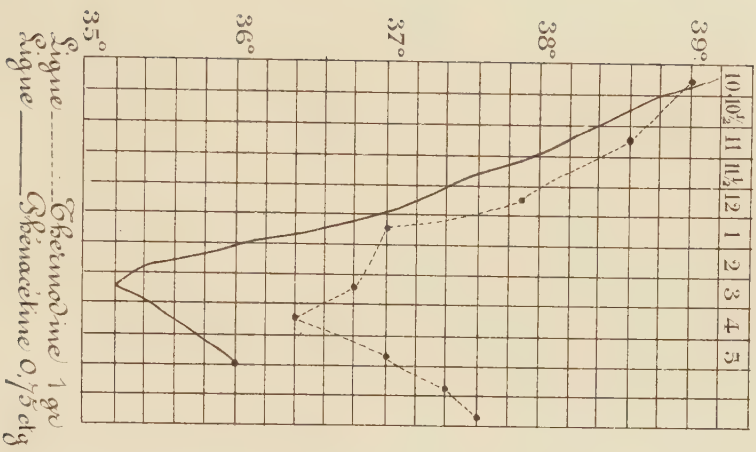
Tracé I
Tuberculeux



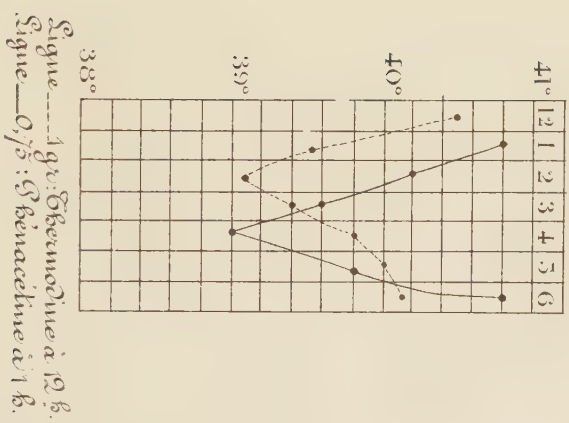
Tracé II
Tuberculeux



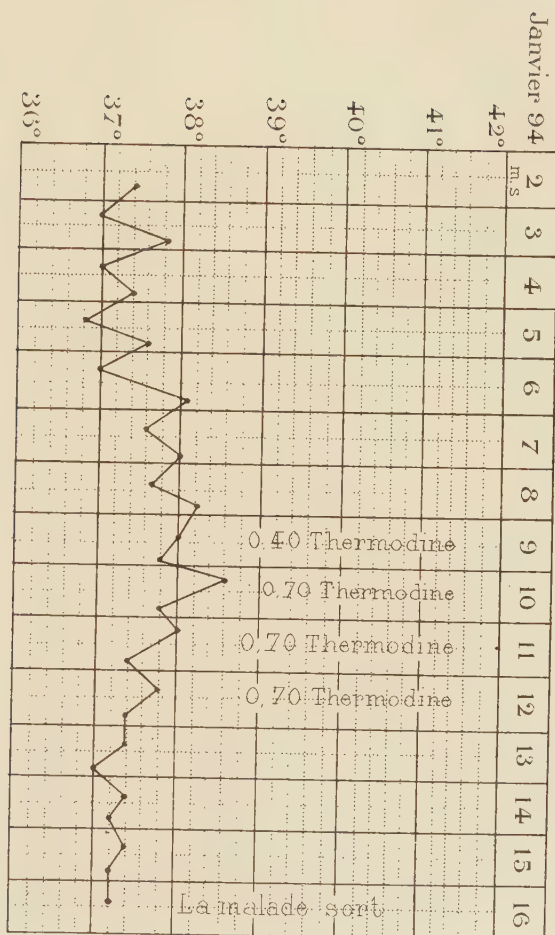
Tracé III Tuberculeux



Tracé IV Fièvre continue



Tracé V G Léonie, 19 ans (Tuberculose)



Tracé VI L Marie, 25 ans (Tuberculose)

